

## 症例報告

### 終末期乳癌に認めた Trousseau 症候群の 1 例

吉岡 綾奈\*<sup>1</sup>, 中務 克彦<sup>1</sup>, 阪口 晃一<sup>1</sup>  
田口 哲也<sup>1</sup>, 笠井 高士<sup>2</sup>, 藤並 潤<sup>2</sup>

<sup>1</sup>京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・乳腺外科学

<sup>2</sup>京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学

### A Case of Trousseau Syndrome with Terminal Stage of Breast Cancer

Ayana Yoshioka<sup>1</sup>, Katsuhiko Nakatukasa<sup>1</sup>, Kouichi Sakaguchi<sup>1</sup>  
Tetsuya Taguchi<sup>1</sup>, Takashi Kasai<sup>2</sup> and Jun Fujinami<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrine and Breast Surgery,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

<sup>2</sup>Department of Neurology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

### 抄 録

悪性腫瘍に伴う血液凝固亢進状態により脳血管障害をきたす病態はTrousseau症候群として知られている。今回我々は終末期乳癌に多発脳梗塞をきたし、未分画ヘパリンによってADLの維持が可能となった症例を経験したので報告する。

症例は50歳女性。2006年に左乳癌TxN2M0ステージⅢAに対して乳房温存術+腋窩郭清施行。術後4年目に骨、肺、リンパ節転移が出現した。術後11年目まで抗癌剤治療を行ったが、その後患者希望で抗癌剤治療は中止していた。

翌月に右手の脱力感と右足のしびれ、感覚低下を自覚され、救急受診。診察時には自覚症状消失していたが、頭部MRIにて、多発脳梗塞と診断し入院となった。

心エコー検査、心電図、下肢静脈エコーにて明らかな血栓の存在を認めなかったが、経過からTrousseau症候群を疑い、未分画ヘパリン一万単位の持続静注を開始し、右下肢の倦怠感が軽度残る程度まで改善した。その後は明らかな脳梗塞再発なく、緩和病棟への転棟が可能であった。

キーワード：Trousseau症候群，乳癌。

平成31年2月21日受付 令和元年6月16日受理

\*連絡先 吉岡綾奈 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町465番地  
ayana-s@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.128.08.605

## Abstract

Trousseau syndrome involves blood clotting due to a malignant tumor that causes cerebral stroke. We experienced a patient with sudden onset multiple brain infarctions in the terminal stage of breast cancer, so we suspected Trousseau syndrome.

A 50-year-old woman underwent breast conservation surgery and axillary dissection for left breast cancer (pTxN2M0, stage IIIA) in 2006.

Four years postoperatively, the breast cancer spread to the bone, lung, and lymph nodes.

Eleven years after anticancer treatment, the treatment was stopped by patient's request.

Several months later, she felt numbness in her right hand and, deterioration of sensation in her right leg; thus, she visited the emergency room in KPUM hospital.

Although her subjective symptoms disappeared after she visited the hospital, she was hospitalized because brain magnetic resonance imaging findings were suggestive of multiple cerebral infarctions. Echocardiography, electrocardiography, and a scan of the lower limb veins did not reveal the existence of a thrombus.

Because of the patient's medical history, we suspected Trousseau syndrome and started a continuous intravenous infusion of 10,000 units of heparin.

Consequently, she recovered but slight weakness of the right lower limb remained. After that, no obvious cerebral infarction recurred, she were able to transfer to a hospice.

**Key Words:** Trousseau syndrome, Breast cancer.

## 緒 言 症 例

Trousseau症候群は「悪性腫瘍に合併する凝固亢進状態とそれに伴う遊走性血管性静脈炎（および全身性の血栓症，そして非細菌性血栓性心内膜炎（nonbacterial thrombotic endocarditis;NBTE）に起因する血栓症）」と理解されている<sup>1)</sup>。Trousseau症候群における血栓症の治療では，悪性腫瘍に伴う凝固亢進状態の機序が多様であるがゆえに，ワルファリンは効果が不確実とされ，未分画ヘパリンまたは低分子ヘパリンが用いられる<sup>1)</sup>。終末期において発症した場合には，その予後や全身状態などから治療の適応とならずに経過を見るケースも多いと思われる。今回我々は乳癌終末期に多発脳梗塞をきたしたが，ヘパリンによる抗凝固療法により，明らかな脳梗塞の再発なく経過し，患者や家族にとって意義があったと思われた症例を経験したので報告する。

症例は50歳女性。2006年に左乳癌 scirrouse cTxN2M0ステージⅢAに対して乳房温存術+腋窩郭清施行。術後化学療法を行い，その後ホルモン療法を行った。不妊治療のため2年間ホルモン療法を中止していたが2011年術後4年目に骨，肺，リンパ節転移が出現し，タモキシフェン（TAM）+ゾレドロン酸を開始。その後4th lineとしてベバシズマブ（Bev）+パクリタキセル（PTX）を行い，2017年6月から漢方治療のためBev+PTX療法は中止していた。（図1）

7月に右手の脱力感と右足のしびれ，感覚低下を自覚され，救急受診。診察時には自覚症状消失していたが，頭部MRIで多発脳梗塞と診断し入院となった。

検査所見：白血球：5200/mm<sup>3</sup> 赤血球：204×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup> ヘモグロビン：6.8g/dl ヘマトクリット：22.6% 血小板：182×10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>

血液凝固検査：プロトロンビン時間93% PT-INR 1.03 活性化部分トロンボプラスチン時

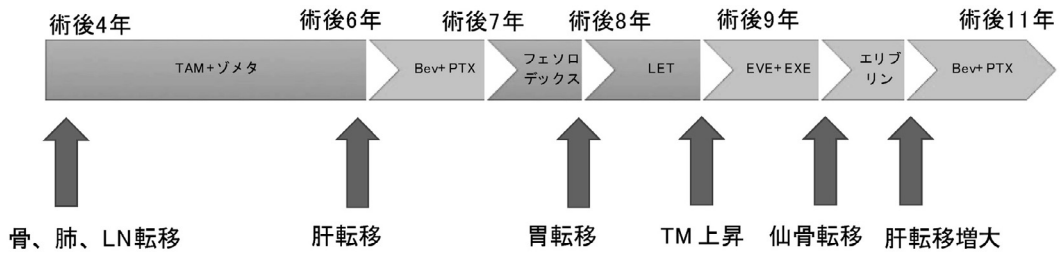


図1 治療経過

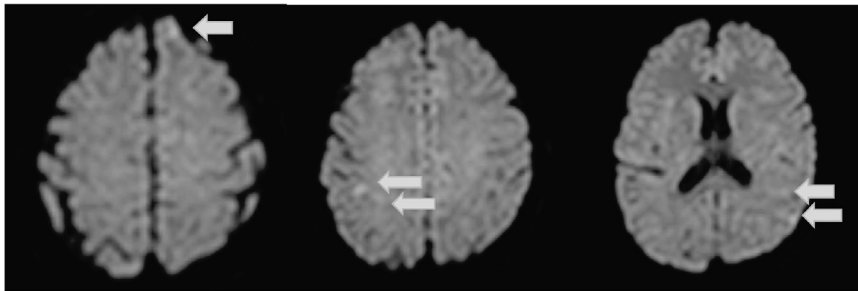


図2 頭部MRI DWI画像

右頭頂葉皮質から皮質下白質，左前頭葉に限局性のDWI高信号を認める。



図3 a：全脊椎MRI T1WI画像，b：全脊椎MRI STIR画像

全脊椎においてびまん性にT1WIで低信号，STIRで高信号を呈しており骨転移を疑う。明らかな脊柱管狭窄やmyelomalaciaは認めない。

間26.3秒 フィブリノーゲン：277mg/dL, D-dimer：7.5  $\mu$ g/mL

頭部MRI検査：右頭頂葉皮質から皮質下白質，左前頭葉に限局性のDWI高信号を認める．FLAIR像でも高信号を示しており亜急性脳梗塞を疑う所見であった．(図2abc)

頭部CT：頭蓋内病変は認められなかった．

全脊椎MRI：びまん性骨転移を認める．明らかな椎管狭窄等は認めなかった．(図3ab)

胸腹部CT：多発肝転移，脾臓転移は前回より増悪を認めた．

超音波画像所見：心エコー検査，心電図，下肢静脈エコーにて明らかな血栓の存在を認めなかった．

入院後経過：乳癌罹患中の脳梗塞で，D-dimer高値，多血管領域に小梗塞を認め，その他に明らかな脳梗塞の原因がないことから，Trousseau症候群を疑い，ヘパリン一万単位の持続静注を開始し，その後は明らかな脳梗塞再発なく経過した．症状は右下肢の倦怠感が軽度残る程度まで改善した．しかし，肝転移増悪による肝機能悪化のため抗癌剤治療は困難と判断し，ヘパリン皮下投与に切り替えの上，緩和病棟へ転棟となった．転棟後1か月で永眠された．

## 考 察

フランスの神経内科医であるArmand Trousseauが1865年に，Clinique Medicale de l' Hotel-Dieuという教科書の中で悪性腫瘍に

伴った遊走性血栓性静脈炎を初めて報告した<sup>2)</sup>．原著に従えば，「担癌患者における血栓性静脈炎」をTrousseau症候群と呼ぶが，一方で本邦では，「脳梗塞発症を契機に悪性腫瘍が発見された症例」をTrousseau症候群と報告することが多い<sup>1)</sup>．本邦における現時点での理解としては，Trousseau症候群は，「悪性腫瘍に起因する凝固亢進状態から生じる血栓症さらにNBTEによる全身性血栓塞栓症」という，傍腫瘍症候群の概念となっている<sup>1-12)</sup>．

原因となる悪性腫瘍は固形がんが多く，頻度は報告により様々であるが，乳癌の報告は比較的少ない．(表)<sup>1)</sup>

一般的に担癌患者の脳梗塞の合併例では，生存期間4，5か月と予後不良であり<sup>13)</sup>，Trousseau症候群の予後はさらに不良であると考えられている<sup>14)</sup>．患者の予後を左右するのは原疾患の治療の成否であるが，本症例のように癌終末期に発症することも多く<sup>15)</sup>，実際にはそれを望めない場合も多い．本症候群には抗凝固療法の適応があり，他の抗凝固薬と比較して，ヘパリンの有効性が示唆されている<sup>14)16)17)</sup>．未分画ヘパリンは血中半減期が短いため持続静注が必要であり，原則として入院で管理する必要があるが，脳梗塞による神経脱落症状が軽微で日常生活動作が比較的良好な場合，ヘパリンカルシウム皮下投与にてコントロールが良好であった症例も報告があり<sup>18)19)</sup>，本症例も皮下投与にすることで緩和病棟への転棟が可能であった．実際には，緩和

表 神経内科にコンサルトされた悪性腫瘍患者における脳梗塞・TIA患者の割合  
Chaturvedi (1994)

Tumor Type	No. Of Patients	% Neurol Consults for CI or TIA
Gynecologic	7/34	20.6%
Renal genitourinary	4/38	10.5%
Gastrointestinal	4/38	10.5%
Lymphoma	4/50	8%
Prostate	3/40	7.5%
Lung	9/176	5.1%
Breast	2/107	1.9%

病棟においても本症は少なからず発生しているものと考えられるが、終末期である患者の全身状態や予後に加えて出血を危惧し、抗凝固療法が行われている症例は少ないものと推測される。しかし、ただ終末期という理由のみで一律に適応なしとするのではなく、個々の症例に合わせて、患者背景や治療効果ももたらす意義などを検討し、適応症例を選ぶことも必要ではないかと考えられた。

本症例では、肝機能悪化のため抗凝固治療は行わなかったが、肝機能が問題なければ治療を再開することも検討される。治療中止前はBev投与を行っており、1年程抗腫瘍効果があった中での中止であり、再投与により効果が得られた可能性もあった。

Bevの静脈血栓塞栓症に対する再投与は抗凝固療法を行い症状が重篤でなければガイドライン上可能である。本症例では、麻痺症状を認めただものの、短期間に消失しており全身状態は安定していたと考えられるため、患者の希望と適切な説明と同意があれば、Bevの再投与は可能であったと考える。

また、本症候群の血液凝固亢進の機序には、悪性腫瘍が産生するムチンとの関連が示唆され

ているが<sup>1)20)</sup>、本症例では他院から病理組織標本を取り寄せることが困難であったため詳細は不明であるが、組織型によって発生頻度などが予測できるのであれば治療選択にも寄与することができるので、今後症例の蓄積が望まれる。

近年の乳癌患者の増加に伴い、Trousseau症候群を合併する症例が増加することが予想されるため、患者のライフスタイルに合わせた治療選択が必要と思われる。

## 結 語

終末期乳癌に抗凝固療法が有効であったTrousseau症候群の一例を経験した。終末期であっても原疾患の治療が困難な場合にはQOL維持のために抗凝固療法を行うことが考慮される。

本症例の要旨は第15回日本乳癌学会近畿地方会で報告した。

田口哲也は、第一三共(株)より講演料、日本ベーリンガーインゲルハイム、中外製薬、大鵬薬品、第一三共(株)より研究費を受領している。

その他の著者には、開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 野川 茂. がんと脳梗塞—トルソー症候群の臨床—。血拴止血誌, 27: 18-28, 2016.
- Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Clinique Medicale de l'Hotel Dieu de Paris 3. Paris: Bailliere, 3: 654-712, 1865.
- 高橋新一, 大木宏一, 鈴木則宏. 癌と脳卒中. 脳卒中, 37: 395-402, 2015.
- Evans TR, Mansi JL, Bevan DH. Trousseau's syndrome in association with ovarian carcinoma. Cancer, 77: 2544-2549, 1996.
- Glass JP. The diagnosis and treatment of stroke in a patient with cancer: nonbacterial thrombotic endocarditis (NBTE): a case report and review. Clin Neurol Neurosurg, 95: 315-318, 1993.
- Sutherland DE, Weitz IC, Liebman HA. Thromboembolic complications of cancer: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Am J Hematol, 72: 43-52, 2003.
- Rosen P, Armstrong D. Nonbacterial thrombotic endocarditis in patients with malignant neoplastic diseases. Am J Med, 54: 23-29, 1973.
- 内山真一郎, 清水優子. 悪性腫瘍患者にみられる脳梗塞 (Trousseau 症候群). 神経内科, 58: 463-467, 2003.
- Chaturvedi S, Ansell J, Recht L. Should cerebral ischemic events in cancer patients be considered a manifestation of hypercoagulability? Stroke, 25: 1215-1218, 1994.
- 赫 洋美, 内山真一郎, 岩田 誠. がん治療と脳血管障害. Brain Nerve, 60: 143-147, 2008.
- 内山真一郎. 傍腫瘍性神経症候群: 診断と治療の進歩 障害部位・病態による臨床病型 トルソー症候群. 日内会誌, 97: 1805-1808, 2008.
- Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular

- complications in patients with cancer. *Medicine*, 64: 16-35, 1985.
- 13) Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, et al. Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. *Neurology*, 62: 2025-2030, 2004.
- 14) 赤塚和寛, 服部直樹, 伊藤瑞規, 他. 当院での Trousseau 症候群 40 例の臨床的特徴. *脳卒中*, 40: 421-426, 2018.
- 15) 白杉 望, 堀口定昭, 川上利光, 他. エドキサパンにより治療したトルソー症候群の 1 例. *静脈学*, 28: 293-299, 2017.
- 16) Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*, 110: 1723-1729, 2007.
- 17) Jang H, Lee JJ, Lee MJ, et al. Comparison of enoxaparin and warfarin for secondary prevention of cancer-associated stroke. *J Oncol*, 2015: 502089, 2015.
- 18) 上浪 健, 森 雅秀, 木村紀久, 他. Trousseau 症候群を伴った肺癌の 1 例. *日呼吸誌*, 1, 2012.
- 19) 小石恭士, 飯田温美, 塚原悦子. 緩和ケア病棟入院中に発症した Trousseau 症候群に対してヘパリンによる抗凝固療法が有意義であったと考えられた終末期直腸がんの 1 例. *Palliative Care Research*, 10: 523-526, 2015.
- 20) 丸田恭子, 園田至人, 内田裕一, 他. Trousseau 症候群を伴ったムチン産生性膵癌の 1 例. *神経内科*, 67: 547-551, 2007.